

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03480

研究課題名(和文) ウイルス感染に対する細胞質内自然免疫応答のシグナル修飾分子群の解析

研究課題名(英文) Study of innate immune responses against viral infection

研究代表者

押海 裕之(Oshiumi, Hiroyuki)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授

研究者番号：50379103

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：自然免疫はウイルス感染初期の生体防御に必須であり、一方でその過剰な活性化は自己免疫疾患やサイトカインストームなどの原因となる。我々はウイルス感染初期の自然免疫の分子機構について研究を進め、ウイルス感染時の過剰なサイトカイン産生を抑制する因子としてZNF598分子を新たに同定し、その分子メカニズムを解明した。ヒトの血液中に存在する細胞外小胞内のmicroRNAと免疫応答との関連としてmiR-451aやmiR-192がウイルス感染時のサイトカイン産生やワクチン接種後のサイトカイン産生を制御することを明らかとした。さらに、SARS-CoV-2に対する自然免疫の分子機構について研究を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新型コロナウイルス感染症のように、ウイルスが原因となる感染症はその解決が求められている。その解決として、ワクチンや治療薬の開発が求められている。本研究ではウイルス感染に対する自然免疫の分子機構について研究を進め、新たなメカニズムを解明し、これらに關与する新たな因子としてのタンパク質やmicroRNAを複数同定した。本研究で解明した新たな分子メカニズムは、今後、ウイルス感染症に対する新たなワクチンの開発や、新たな治療薬の開発、さらに、新たな治療法の開発の重要な基礎基盤になると期待される。

研究成果の概要(英文)：Innate immune response is a first line of defense against viral infection, whereas its excessive activation leads to autoimmune disorders and cytokine storm. Thus, the innate immune system should be tightly regulated. However, its underlying mechanisms are not fully elucidated. We have investigated the molecular mechanisms of antiviral innate immune responses. We identified ZNF598 as a negative regulator of cytokine expression during viral infection. The blood contains high concentration of extracellular vesicles (EVs), including exosomes and microvesicles, that carry immune regulatory microRNAs. We found that miR-451a and miR-192 within the EVs regulate the cytokine expression in response to viral infection or vaccination with seasonal flu whole virus vaccines. Moreover, we investigated the molecular mechanism of innate immune responses against SARS-CoV-2 and found that the two genome RNA regions of SARS-CoV-2 were preferentially recognized by cytoplasmic viral RNA sensors.

研究分野：免疫学

キーワード：自然免疫 ウイルス インターフェロン

## 1. 研究開始当初の背景

新型コロナウイルス感染症のようにウイルスが原因となる感染症は個人の健康と生命を脅かすのみならず社会の混乱と停滞を引き起こす深刻な問題であり、その解決が社会的な要請となっている。我々はこれまでウイルス感染時の自然免疫応答の分子機構の研究を行い、TICAM-1、TICAM-2、Riplet、DDX60、RIOK3、Zyxin などの重要な分子を発見し、その機能と役割を解明した。

これら自然免疫で働く重要な分子の機能を明らかにする一方で、自然免疫応答は既知の分子の働きだけでは十分には説明できないことを我々は独自に発見した。特に、我々が独自に発見した RIG-I と結合する ZNF598 分子は、予備実験では RIG-I の機能を抑制することが示唆されたが、そのメカニズムや重要性は未解明であった。また、この他にもいくつかの機能未知の分子を我々は独自に発見しており、これらの分子の機能と役割を解明することが、ウイルス感染に対する自然免疫の分子メカニズムの解明に重要であり、メカニズムを解明することがウイルス感染症に対する創薬や新たな治療法の開発の基礎基盤になると期待される。

## 2. 研究の目的

ウイルス感染に対する自然免疫の分子機構の全容を解明することを目標として、本研究では以下の具体的な項目を明らかにすることを目的とした

- ・細胞内ウイルス RNA センサー分子である RIG-I と結合する ZNF598 分子の自然免疫における役割の解明
- ・細胞外小胞内の microRNA が、自然免疫応答を制御しウイルスやウイルス成分に対する免疫応答に影響を与えるメカニズムの解明
- ・自然免疫ではたらく Riplet ユビキチンリガーゼや TICAM-1 アダプター分子が獲得免疫応答を制御する未知のメカニズムの解明
- ・自然免疫応答が細胞の脱分化を誘導するメカニズムの解明
- ・新型コロナウイルスに対する自然免疫の分子メカニズムの解明

## 3. 研究の方法

ウイルスに対する自然免疫では、強い抗ウイルス作用を示す I 型インターフェロンの産生が非常に重要である。I 型インターフェロンはマクロファージや樹状細胞から産生されるが、上皮細胞や線維芽細胞などからも産生される。そこで、マクロファージ、樹状細胞、上皮、線維芽細胞などの細胞を用いて、ウイルスに対する自然免疫応答を評価した。

ウイルスとして A 型インフルエンザウイルス、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) センダイウイルスを用い、また、ウイルスの成分を含むインフルエンザワクチンや HPV ワクチンに対する自然免疫応答を評価した。

獲得免疫との関連ではマウス動物モデルを用い実験を実施した。特に、野生型のマウスの他に Riplet ノックアウトマウスと TICAM-1 ノックアウトマウスを用いて実験を実施した。

## 4. 研究成果

### 翻訳後修飾による自然免疫制御の新たなメカニズム

RIG-I は細胞質内のウイルス RNA センサー分子として働き、ウイルスの RNA と結合すると活性化し、I 型インターフェロンの産生を誘導する。RIG-I の活性化には我々が同定した Riplet E3 ユビキチンリガーゼによる K63 鎖を介したポリユビキチン化が必須である。一方で、RIG-I の過剰な活性化は自己免疫疾患などの発症リスクを上昇させることも知られているが、その制御機構については十分には解明されていなかった。我々は RIG-I と結合する分子を酵母 Two-hybrid 法によりスクリーニングを行い、ZNF598 分子を同定した。ZNF598 の RIG-I に対する役割について調べるために ZNF598 の過剰発現やノックダウンの影響を調べたところ、ZNF598 の過剰発現では RIG-I 依存的な I 型インターフェロン産生の誘導が抑制され、逆に、ZNF598 のノックダウンでは RIG-I 依存的な I 型インターフェロンの産生誘導が亢進した。これは ZNF598 分子が RIG-I の活性化を抑制することを示唆する。さらに ZNF598 のウイルス感染時の自然免疫応答に果たす役割を調べた。ウイルス由来 RNA の合成アナログである poly I:C により細胞を刺激すると、ZNF598 のノックダウンやノックアウトすることで poly I:C 依存的な I 型インターフェロンの産生が上昇した。また、インフルエンザウイルス感染やセンダイウイルス感染でも同様の現象が観察された。ZNF598 をノックアウトした細胞を用いたマイクロアレイ解析では、数多くの抗ウイルス分子の発現が亢進していることが示され、ZNF598 は RIG-I の活性化を抑制することで過剰な自然免疫応答を抑制する働きがあることが明らかとなった。そのメカニズムを調べたところ、ZNF598 分子はユビキチン様タンパク質としてしられる FAT10 分子を RIG-I に結合すること、これにより、FAT10 が Riplet による RIG-I のユビキチン化を阻害することが明らかとなった。これらは、ZNF598 分子が FAT10 結合タンパク質として機能し RIG-I の過剰な活性化を抑制する働きがあることを示唆する (Wang G et al *Cell Reports* 2019)。

## 細胞外小胞内 microRNA による自然免疫制御の新たなメカニズム

ヒトの血液中にはエクソソームや微小小胞などの細胞外小胞が高濃度に存在する。この細胞外小胞内には免疫応答を制御する microRNA が存在することが知られているが、その役割については十分に解明されていない。我々はマウスの老化モデルを用いて、老化とともに細胞外小胞内の microRNA がどのように変化するのかを調べたところ、miR-192 として知られる microRNA が老化とともに濃度が上昇することを発見した。この miR-192 は血液中の IL-6 量が老化とともに上昇することにより細胞外小胞内での濃度が上昇すること、さらに、miR-192 は、IL-6 の発現上昇を抑制した。これらの結果は、miR-192 が老化個体で上昇する IL-6 を減少させるためのネガティブフィードバックの役割を果たすことを示唆する。老化した個体では以前からインフルエンザワクチン接種後の免疫応答が低下することが知られている。我々のマウス老化モデルでも同様の結果が得られ、この系を用いて老化とともにワクチンの予防効果が減少するメカニズムについて研究を進めたところ、老化個体で上昇する IL-6 が原因の一つであることが示唆された。そこで、IL-6 を抑制する miR-192 の効果を調べた。まず、miR-192 を含む細胞外小胞はインフルエンザワクチンの成分によって誘導される IL-6 の発現を抑制することがマクロファージ細胞株を用いた実験から示唆された。さらに、miR-192 を含む細胞外小胞を老化マウスに投与したところ、老化個体で低下したインフルエンザワクチンの予防効果が、若い個体並みに回復することが示唆された。これらの結果は、老化個体で増加する血液中の miR-192 を含む細胞外小胞は、老化による免疫応答の低下を補うことを示唆する (Tsukamoto H et al *iScience* 2020)。

## 子宮頸がんワクチンと自然免疫応答の新たな関連

HPV ワクチンは子宮頸がんの原因となるヒトパピローマウイルスの感染を予防する。しかし、日本では副反応についての不確かな報道が繰り返されたために、副反応への不安が高まり接種率が低下している。副反応の原因の一つとして、ワクチンに含まれるアジュバントへの懸念が指摘されている。アジュバントは自然免疫を活性化することで抗体産生を増強させる役割を有する。我々は、HPV ワクチンのアジュバント効果について調べたところ、HPV ワクチンのガーダシルはマクロファージの IL-6 産生をほとんど誘導しなかったが、一方で、サーバリックスは IL-6 の産生を誘導することが示唆された。サーバリックスには TLR4 のリガンドとなる MPLA (モノホスホリルリピッド A) が含まれており、サーバリックス依存的な IL-6 の産生が TLR4 依存的であるかどうかを調べたところ、TLR4 をノックダウンすることで IL-6 の産生が大きく低下したことから、サーバリックスによる IL-6 の産生誘導には TLR4 が関与することが示唆された。一方で、サーバリックスとガーダシルをマクロファージの培養液に添加すると、マクロファージのアポトーシスが誘導された。これらのワクチンにはアジュバントとしてアルミニウムが添加されていることから、アルミニウムアジュバントを用いて同様の実験を実施したところ、HPV ワクチンと同様にアルミニウムアジュバントでもマクロファージでのアポトーシスが誘導された。このような現象が、副反応として懸念されている神経系に対する自己免疫疾患へ影響するのかについて調べたところ、ガーダシルをマウスに投与したのちに、実験的自己免疫性脳脊髄炎を誘導しても影響はみられなかった。これらの結果は、HPV ワクチンのアジュバントは通常的な自然免疫応答を誘導するが自己免疫疾患へ影響を及ぼすほど強いものではないことを示唆する。一方で、血液中の細胞外小胞内の miR-451a 量が、実験的自己免疫性脳脊髄炎と統計的に有意に相関した。miR-451a は糖分の過剰接種で増加したことから、HPV ワクチンの自己免疫疾患への影響は、糖分の過剰接種による miR-451a 量の増加による影響よりも小さいことが示唆された (Nakashima M et al *Scientific Reports* 2020)。

## 獲得免疫応答における自然免疫系分子 TICAM-1 の新たな役割

ウイルス由来の二重鎖 RNA をエンドソームなどの小胞内で認識する TLR3 はアダプター分子である TICAM-1 を介してサイトカイン産生を誘導する。我々はこの TICAM-1 分子の TIR ドメインが IL-17 受容体に存在する SEFIR ドメインと類似することに着目し研究を進めた。TIR ドメインも SEFIR ドメインも共にタンパク質間相互作用を担うことから、TICAM-1 と SEFIR ドメインを有する分子との結合を調べたところ、IL-17 受容体のアダプター分子である Act1 と TICAM-1 が結合することを発見した。さらに TICAM-1 は Act1 と IL-17 受容体との結合を阻害したことから、TICAM-1 が IL-17 依存的なサイトカイン産生に果たす役割について調べたところ、TICAM-1 は IL-17 依存的なケモカインの産生を抑制することが示唆された。IL-17 は自己免疫疾患の発症にも関与することから、IL-17 依存的な自己免疫疾患に TICAM-1 が与える影響を調べるために、野生型と TICAM-1 ノックアウトマウスに実験的自己免疫性脳脊髄炎を誘導したところ、TICAM-1 ノックアウトマウスでは自己免疫疾患が増悪することが示された。また、この時に生体内での炎症が TICAM-1 ノックアウトマウスで亢進していることも確認された。これらの結果は、TICAM-1 が Act1 の SEFIR ドメインと結合し、IL-17 受容体と Act1 の結合を阻害することで、IL-17 依存的な免疫応答を抑制する働きがあることを示唆する (Miyashita Y et al., *Life Science Alliance* 2021)。

## 自然免疫による細胞の脱分化の制御

このような自然免疫応答について細胞の脱分化との関連が示唆されていたことから、RIG-I 依

存的な自然免疫が脱分化に関与する Oct3/4 の発現に対する影響を調べたところ、RIG-I を活性化する poly I:C は RIG-I 依存的な IRF1 の発現誘導を介して Oct3/4 の発現を増強することを発見した (Wang G et al *JBC* 2019)。

### 新型コロナウイルスに対する自然免疫応答の分子メカニズム

2020年にパンデミックを引き起こした新型コロナウイルス SARS-CoV-2 に対する自然免疫応答のメカニズムが十分に解明されていなかったことから、細胞質内のウイルス RNA センサーに特に着目し研究を進めた。まず、SARS-CoV-2 に感染した細胞から RNA を抽出し、自然免疫応答を誘導する RNA が感染細胞内で現れているかどうかを調べたところ、HEK293 細胞などの細胞質内のウイルス RNA センサーを活性化させる RNA ができていることが示唆された。そこで、RIG-I と MDA5 のそれぞれをノックアウトした細胞を用いてどちらの分子により認識されているかを調べたところ、両方の分子により認識されることが示唆された。SARS-CoV-2 の RNA ゲノムはおよそ 30kb であり、どの領域が認識されているかを調べるために約 1kb ほどの RNA 断片へと分け、それぞれの自然免疫活性化能を調べたところ、3' 型に近い 2 箇所領域が自然免疫により認識されること、この領域が短い二重鎖 RNA を形成することが示唆された。一方で、SARS-CoV-2 の感染粒子による感染では自然免疫応答による I 型インターフェロンの産生がほとんど誘導されなかったことからその原因を調べたところ、ウイルスの複数のタンパク質が宿主の I 型インターフェロン産生誘導に関与する分子の機能を抑制することが明らかとなった。これらの結果は SARS-CoV-2 が宿主の自然免疫を抑制することで感染を成立させていることを示唆する (Kouwaki T et al *Frontiers in Immunology* 2021)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Hirotake Tsukamoto, Takahisa Kouwaki, Hiroyuki Oshiumi	4. 巻 23
2. 論文標題 Aging-Associated Extracellular Vesicles Contain Immune Regulatory microRNAs Alleviating Hyperinflammatory State and Immune Dysfunction in the Elderly	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101520	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hiroyuki Oshiumi	4. 巻 11
2. 論文標題 Recent Advances and Contradictions in the Study of the Individual Roles of Ubiquitin Ligases That Regulate RIG-I-Like Receptor-Mediated Antiviral Innate Immune Responses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 1296
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.01296	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Wang Guanming, Kouwaki Takahisa, Mugikura Kazuki, Okamoto Masaaki, Takaki Hiromi, Funami Kenji, Seya Tsukasa, Oshiumi Hiroyuki	4. 巻 294
2. 論文標題 Cytoplasmic dsRNA induces the expression of OCT3/4 and NANOG mRNAs in differentiated human cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 18969 ~ 18979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.009783	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Wang Guanming, Kouwaki Takahisa, Okamoto Masaaki, Oshiumi Hiroyuki	4. 巻 28
2. 論文標題 Attenuation of the Innate Immune Response against Viral Infection Due to ZNF598-Promoted Binding of FAT10 to RIG-I	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1961 ~ 1970.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.07.081	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyashita Yusuke, Ishikawa Kana, Fukushima Yoshimi, Kouwaki Takahisa, Nakamura Kimitoshi, Oshiumi Hiroyuki	4. 巻 14
2. 論文標題 Immune-regulatory microRNA expression levels within circulating extracellular vesicles correspond with the appearance of local symptoms after seasonal flu vaccination	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0219510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0219510	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oka K, Fujioka S, Kawamura Y, Komohara Y, Chujo T, Sekiguchi K, Yamamura Y, Oiwa Y, Omamiuda-Ishikawa N, Komaki S, Sutoh Y, Sakurai S, Tomizawa K, Bono H, Shimizu A, Araki K, Yamamoto T, Yamada Y, Oshiumi H, Miura K.	4. 巻 5
2. 論文標題 Resistance to chemical carcinogenesis induction via a dampened inflammatory response in naked mole-rats. Resistance to chemical carcinogenesis induction via a dampened inflammatory response in naked mole-rats.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03241-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsutsuki Hiroyasu, Zhang Tianli, Yahiro Kinosuke, Ono Katsuhiko, Fujiwara Yukio, Iyoda Sunao, Wei Fan-Yan, Monde Kazuaki, Seto Kazuko, Ohnishi Makoto, Oshiumi Hiroyuki, Akaike Takaaki, Sawa Tomohiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Subtilase cytotoxin from Shiga-toxigenic Escherichia coli impairs the inflammasome and exacerbates enteropathogenic bacterial infection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 104050 ~ 104050
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.104050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyashita Yusuke, Yoshida Takano, Takagi Yuriko, Tsukamoto Hirotake, Takashima Ken, Kouwaki Takahisa, Makino Katsunari, Fukushima Satoshi, Nakamura Kimitoshi, Oshiumi Hiroyuki	4. 巻 7
2. 論文標題 Circulating extracellular vesicle microRNAs associated with adverse reactions, proinflammatory cytokine, and antibody production after COVID-19 vaccination	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 npj Vaccines	6. 最初と最後の頁 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41541-022-00439-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyashita Yusuke, Kouwaki Takahisa, Tsukamoto Hirotake, Okamoto Masaaki, Nakamura Kimitoshi, Oshiumi Hiroyuki	4. 巻 5
2. 論文標題 TICAM-1/TRIF associates with Act1 and suppresses IL-17 receptor-mediated inflammatory responses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e202101181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.202101181	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda Hiroyuki, Chujo Takeshi, Wei Fan-Yan, Shi Sheng-Lan, Hirayama Mayumi, Kaitsuka Taku, Yamamoto Takahiro, Oshiumi Hiroyuki, Tomizawa Kazuhito	4. 巻 49
2. 論文標題 Cooperative methylation of human tRNA <sup>Lys</sup> at positions A58 and U54 drives the early and late steps of HIV-1 replication	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 11855 ~ 11867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab879	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shi Sheng-Lan, Fukuda Hiroyuki, Chujo Takeshi, Kouwaki Takahisa, Oshiumi Hiroyuki, Tomizawa Kazuhito, Wei Fan-Yan	4. 巻 18
2. 論文標題 Export of RNA-derived modified nucleosides by equilibrative nucleoside transporters defines the magnitude of autophagy response and Zika virus replication	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RNA Biology	6. 最初と最後の頁 478 ~ 495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15476286.2021.1960689	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kouwaki Takahisa, Nishimura Tasuku, Wang Guanming, Oshiumi Hiroyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 RIG-I-Like Receptor-Mediated Recognition of Viral Genomic RNA of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 and Viral Escape From the Host Innate Immune Responses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 700926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.700926	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oshiumi Hiroyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Circulating Extracellular Vesicles Carry Immune Regulatory miRNAs and Regulate Vaccine Efficacy and Local Inflammatory Response After Vaccination	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 685344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.685344	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakashima Momoka, Ishikawa Kana, Fugiwara Aika, Shu Kaiin, Fukushima Yoshimi, Okamoto Masaaki, Tsukamoto Hirotake, Kouwaki Takahisa, Oshiumi Hiroyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 miR-451a levels rather than human papillomavirus vaccine administration is associated with the severity of murine experimental autoimmune encephalomyelitis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-88842-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsukamoto Hirotake, Komohara Yoshihiro, Oshiumi Hiroyuki	4. 巻 34
2. 論文標題 The role of macrophages in anti-tumor immune responses: pathological significance and potential as therapeutic targets	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Cell	6. 最初と最後の頁 1031 ~ 1039
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13577-021-00514-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 押海 裕之
2. 発表標題 Innate immune response against SARS-CoV-2
3. 学会等名 第98回 日本生理学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 押海 裕之、中嶋桃香、入江 厚
2. 発表標題 ワクチンの副反応を予測する方法と新型コロナウイルスに対するペプチドワクチンの開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 押海裕之
2. 発表標題 血中細胞外小胞内の免疫性御性microRNAとワクチン接種後の過剰な免疫応答
3. 学会等名 日本ワクチン学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wang Guanming, Takahisa Kouwaki, Hiroyuki Oshiumi
2. 発表標題 ZNF598 delivers a ubiquitin-like modifier FAT10 to RIG-I and attenuates the innate immune response against viral infection
3. 学会等名 日本免疫学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 押海裕之
2. 発表標題 細胞外小胞内microRNAとワクチン接種後の免疫応答
3. 学会等名 第41回 阿蘇シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 押海裕之
2. 発表標題 細胞内ウイルスRNAセンサーの翻訳後修飾による 自然免疫応答の制御
3. 学会等名 第32回日本生体防御学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroyuki Oshiumi
2. 発表標題 Innate and adaptive immune responses to SARS-CoV-2 infection
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ワクチンの副反応リスクの検出方法	発明者 押海裕之	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/33742	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------